·乙型肝炎防控·

不同CD4⁺T淋巴细胞水平的HIV感染者乙型肝炎疫苗免疫效果及持久性研究

冯永亮[1,2] 常越[1,2] 石璟[1,2] 蓝光华[3] 鲁鸿燕[3] 向绍密[4] 王富珍[5] 王素萍[1,2]

[1]山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室，太原 030001；[2]山西医科大学临床流行病学与循证医学中心，太原 030001；[3]广西壮族自治区疾病预防控制中心艾滋病防制所，南宁 530028；[4]宁明县疾病预防控制中心 532500；[5]中国疾病预防控制中心免疫规划中心，北京 100050

通信作者：王素萍，Email：supingwang@sxmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析HIV感染者CD4⁺T淋巴细胞（CD4）水平对乙肝疫苗免疫应答的影响，探讨不同CD4水平的HIV感染者乙肝疫苗免疫效果及其持久性，为优化HIV感染者乙肝疫苗免疫策略提供理论支持。**方法** 以2014年广西壮族自治区CDC和宁明县CDC管理的参加0-1-6月20 μg和60 μg乙肝疫苗接种随机对照试验的182名HIV感染者为研究对象，在首针接种后6个月和全程接种后1个月、6个月、1年和3年时，采集研究对象静脉血5 ml，并采用化学发光微粒子免疫分析方法定量检测乙肝表面抗体（抗-HBs）。本研究在既往研究基础上，着重分析不同CD4水平下乙肝疫苗接种后的免疫效果及持久性。**结果** CD4<350个/μl的HIV感染者乙肝疫苗全程接种后1个月时，抗-HBs几何平均浓度（GMC）为442.50 mIU/ml，抗-HBs阳性率为71.05%（27/38），强阳性率为44.74%（17/38），明显低于CD4≥350个/μl者[583.90 mIU/ml、92.13%（117/127）和77.95%（99/127）]（P<0.05）；多因素分析结果显示，控制混杂因素后，CD4<350个/μl者乙肝疫苗抗-HBs阳性的概率是CD4≥350个/μl者的0.14倍（95%*CI*：0.03~0.62），CD4水平较低是乙肝疫苗无应答的危险因素。全程接种后6个月到3年时，CD4<350个/μl者抗-HBs GMC（195.00~27.55 mIU/ml比300.10~45.81 mIU/ml）、阳性率（56.67%~36.67%比78.57%~51.58%）和强阳性率（33.33%~6.67%比44.64%~15.79%）不同程度下降，且均低于CD4≥350个/μl者。**结论** CD4<350个/μl的HIV感染者乙肝疫苗无应答风险高，免疫持久性较差，应定期监测HIV感染者抗-HBs水平，并特别关注CD4<350个/μl者，抗-HBs阴性时应尽早全程及加强接种乙肝疫苗。

【关键词】 艾滋病病毒； 乙型肝炎疫苗； CD4⁺T淋巴细胞； 免疫原性； 持久性

基金项目：国家科技重大专项（2018ZX10721202，2012ZX10002001）

Immunization effect and persistence of hepatitis B vaccine in HIV-infected patients with different CD4⁺T cell levels

Feng Yongliang[1,2], Chang Yue[1,2], Shi Jing[1,2], Lan Guanghua[3], Lu Hongyan[3], Xiang Shaomi[4], Wang Fuzhen[5], Wang Suping[1,2]

[1]Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; [2]Center of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; [3]Institute of AIDS Prevention and Control, Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Prevention and Control, Nanning 530028, China; [4]Ningming County Center for Disease Control and Prevention, Ningming 532500, China; [5]Department of National Immunization

DOI：10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00222

收稿日期 2021-03-19 **本文编辑** 斗智

引用本文：冯永亮，常越，石璟，等. 不同CD4⁺T淋巴细胞水平的HIV感染者乙型肝炎疫苗免疫效果及持久性研究[J]. 中华流行病学杂志，2021，42(9)：1559-1565. DOI：10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00222.

Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China
Corresponding author: Wang Suping, Email: supingwang@sxmu.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective** To explore the immunogenicity and persistence of hepatitis B vaccine in HIV-infected patients with different CD4$^+$T cell (CD4) levels, and analyze the influence effect of CD4 levels on immunization response. **Methods** A total of 182 HIV-infected patients who participated in a randomized controlled trial of 20 μg and 60 μg hepatitis B vaccination at month 0, 1, and 6 in 2014 by Guangxi Zhuang Atonomous Region CDC and Ningming county CDC were surveyed. Six months later after the first dose and 1 month, 6 months, 1 year, and 3 years later after the full course of the vaccination, 5 ml of the venous blood of the patients was collected, and the anti-HBs was detected by Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA). On the basis of previous studies, this study focused on analyzing the immunogenicity and persistence of hepatitis B vaccine under different CD4 levels. **Results** One month later after the whole course of hepatitis B vaccination, the anti-HBs geometric mean concentration (GMC), anti-HBs positive rate (≥10 mIU/ml) and strong positive rate (≥100 mIU/ml) in HIV patients with CD4 <350 cells/μl were 442.50 mIU/ml, 71.05% (27/38) and 44.74% (17/38), respectively, which were significantly lower than those HIV-infected patients with CD4 ≥350 cells/μl [583.90 mIU/ml, 92.13% (117/127) and 77.95% (99/127)] (P<0.05). After controlling the confounding factors, the probability of being anti-HBs positive induced by hepatitis B vaccine in patients with CD4 <350 cells/μl was 0.14 times higher than in those with CD4≥350 cells/μl (95%*CI*: 0.03-0.62), and patients with CD4 <350 cells/μl had higher risk of no response. From 6 months to 3 years after the whole course of the vaccination, the anti-HBs GMC (195.00-27.55 mIU/ml *vs.* 300.10-45.81 mIU/ml), the positive rate (56.67%-36.67% *vs.* 78.57%- 51.58%) and the strong positive rate (33.33%-6.67% *vs.* 44.64%-15.79%) in patients with CD4 <350 cells/μl gradually declined, lower than the levels in those with CD4 ≥350 cells/μl. **Conclusions** HIV-infected patients with CD4 <350 cells/μl have high risk of no response to hepatitis B vaccination and poor immune persistence. It is necessary to strengthen the anti-HBs monitoring in HIV-infected patients, with special attention to those with CD4 <350 cells/μl. When anti-HBs is negative, hepatitis B vaccine should be injected as early as possible.

【**Key words**】 HIV; Hepatitis B vaccine; CD4$^+$T cells; Immunogenicity; Persistence
Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721202, 2012ZX10002001)

HIV感染者由于进行性免疫功能低下，而且与HBV感染存在相同的传播途径，HBV感染风险高，是HBV感染的高危人群，加之目前我国艾滋病疫情正在从高危人群向一般人群扩散，HIV感染者无疑是我国消除乙肝的重点防控人群。据估计，全球约3 670万HIV感染者中有5%~25%合并感染HBV[1]，且合并感染时，HIV感染者发生肝硬化、肝癌和死亡的风险明显增加[2]，严重危害机体健康。接种乙肝疫苗是防治HBV感染的有效手段之一[3]，但现有研究显示，不论是按常规方案，还是通过增加接种次数、提高疫苗剂量、使用免疫佐剂、改变注射方式等优化接种方案后，HIV感染者的乙肝疫苗免疫效果依然不佳[4-5]。乙肝疫苗免疫应答以体液免疫为主，CD4$^+$T淋巴细胞（CD4）在产生免疫应答中起着重要作用，而CD4下降又是HIV感染者的一大特征，HIV主要通过破坏该细胞功能而影响人体的免疫系统，继而影响疫苗接种后的免疫效果和免疫持久性，既往研究多关注其对免疫效果的影响[6-7]，但对乙肝疫苗免疫效果影响的结果不一，持久性影响研究较少，且多为回顾性研究。为此，本研究在前期随机对照试验研究基础上，进行了随访研究，通过分析CD4水平对乙肝疫苗免疫应答的影响，探讨不同CD4水平的HIV感染者乙肝疫苗免疫效果及其消减规律，为优化HIV感染者乙肝疫苗免疫策略和消除乙肝策略提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象：来自2014年10月至2018年7月广西壮族自治区CDC和宁明县CDC管理的18~70岁、HBsAg和抗-HBs阴性、CD4≥200个/μl HIV感染者182例，按1∶1的比例随机分成2组，按照0–1–6月免疫程序分别接种重组酵母乙肝疫苗（深圳康泰生物制品有限公司生产）20 μg（批号No. 201308009）和60 μg（批号No. A201301002）。CD4分为<350个/μl组和≥350个/μl组[8]。经山西医科大学伦理委员会批准，研究对象均签署知情同意书。

2. 资料收集：采用面对面问卷调查的方式，收集年龄、性别、民族、婚姻状况、职业、文化程度、收入和BMI等人口学信息，查阅相关医疗记录收集疾病史、HIV感染持续时间、CD4、乙肝疫苗接种史、抗病毒治疗情况等。

3. 标本采集和实验室检测：分别于乙肝疫苗首针接种后6个月，全程接种后1个月、6个月、1年和3年时，采集研究对象静脉血5 ml，采用化学发光微粒子免疫分析法（CMIA）（美国雅培公司ARCHITECT-i2000免疫发光检测仪及试剂）检测抗-HBs、HBsAg和抗-HBc。采用BD公司生产的FACSCalibur流式细胞仪检测CD4，统一在CDC有资质的实验室，由培训合格的专业人员采用统一的仪器试剂进行检测。

4. 相关定义：抗-HBs浓度<10 mIU/ml为阴性；抗-HBs浓度≥10 mIU/ml为阳性；抗-HBs浓度≥100 mIU/ml为强阳性[9-10]。

5. 质量控制：现场调查前，优选调查员，严格进行岗前培训。现场调查中，加强现场督导和问卷抽样复核等措施提高问卷质量。加强宣传教育，提高研究对象依从性。在同一实验室由固定的检测人员严格按照试剂盒说明书完成检测。

6. 统计学分析：采用EpiData 3.1软件进行数据双录入，采用SAS 9.4软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$描述，采用几何平均浓度（GMC）描述抗-HBs平均水平，采用t检验分析；计数资料采用率或构成比描述，采用χ^2检验。采用单因素和多因素logistic回归模型进行影响因素分析。双侧检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

结　果

1. 一般情况：182例HIV感染者中，CD4<350、≥350个/μl分别为46、136例；男性107例，女性75例（1.43∶1）；年龄范围18~70岁，35~49岁者为主（45.61%，83/182）；抗-HBc阳性者占40.11%（73/182）；大多数接受HIV抗病毒治疗（84.07%，153/182）。CD4<350个/μl者的家庭人均月收入<1 000元的比例（60.87%）明显高于≥350个/μl者（47.79%）（P<0.05）；两组在性别、年龄、文化程度、BMI、婚姻状况、民族、职业、乙肝疫苗接种剂量、既往乙肝疫苗接种史、HIV感染年限、抗-HBc、慢性病、HIV抗病毒治疗、既往吸毒史等方面差异均无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　不同CD4⁺T淋巴细胞水平的HIV感染者一般情况

变量	人数（n=182）	CD4水平（个/μl）		χ^2值	P值
		CD4<350（n=46）	CD4≥350（n=136）		
性别				0.11	0.740
男	107(58.79)	28(60.87)	79(58.09)		
女	75(41.21)	18(39.13)	57(41.91)		
年龄组（岁）				0.14	0.934
<35	67(36.81)	16(34.78)	51(37.50)		
35~	83(45.61)	22(47.83)	61(44.85)		
≥50	32(17.58)	8(17.39)	24(17.65)		
文化程度				1.82	0.403
小学及以下	51(28.02)	16(34.78)	35(25.74)		
初中	76(41.76)	19(41.31)	57(41.91)		
高中及以上	55(30.22)	11(23.91)	44(32.35)		
职业				<0.01	0.952
无业	60(32.97)	15(32.61)	45(33.09)		
在业	122(67.03)	31(67.39)	91(66.91)		
家庭人均月收入(元)				7.85	0.020
<1 000	93(51.10)	28(60.87)	65(47.79)		
1 000~	53(29.12)	6(13.04)	47(34.56)		
2 000~	36(19.78)	12(26.09)	24(17.65)		
民族				0.63	0.426
其他	126(69.23)	34(73.91)	92(67.65)		
汉	56(30.77)	12(26.09)	44(32.35)		
婚姻状况				3.92	0.141
已婚	105(57.69)	22(47.83)	83(61.03)		
未婚	33(18.13)	8(17.39)	25(18.38)		
离异/丧偶	44(24.18)	16(34.78)	28(20.59)		
BMI（kg/m²）				2.34	0.311
<18.5	27(14.84)	10(21.74)	17(12.50)		
18.5~	126(69.23)	29(63.04)	97(71.32)		
24.0~	29(15.93)	7(15.22)	22(16.18)		
剂量（μg）				1.86	0.172
20	91(50.00)	19(41.30)	72(52.94)		
60	91(50.00)	27(58.70)	64(47.06)		
乙肝疫苗接种史				2.63	0.240
无	140(76.92)	38(82.61)	102(75.00)		
有	37(20.33)	6(13.04)	31(22.79)		
不详	5(2.75)	2(4.35)	3(2.21)		
患有慢性病				0.10	0.748
否	170(93.41)	42(91.30)	128(94.12)		
是	12(6.59)	4(8.70)	8(5.88)		
HIV感染年限（年）				2.36	0.125
<5	101(55.49)	30(65.22)	71(52.21)		
≥5	81(44.51)	16(34.78)	65(47.79)		
接受抗病毒治疗				0.24	0.878
否	29(15.93)	7(15.22)	22(16.18)		
是	153(84.07)	39(84.78)	114(83.82)		
既往吸毒史				0.27	0.606
无	162(89.01)	40(86.96)	122(89.71)		
有	20(10.99)	6(13.04)	14(10.29)		
抗-HBc抗体				0.29	0.590
阴性	109(59.89)	26(56.52)	83(61.03)		
阳性	73(40.11)	20(43.48)	53(38.97)		

注：括号外数据为例数，括号内数据为构成比（%）

2. HIV感染者不同CD4水平时乙肝疫苗免疫效果：乙肝疫苗全程接种后1个月时，CD4<350个/μl

的 HIV 感染者抗-HBs GMC 为 442.50 mIU/ml，抗-HBs 阳性率为 71.05%（27/38），强阳性率为 44.74%（17/38），均明显低于 CD4≥350 个/μl 者［583.90 mIU/ml、92.13%（117/127）和 77.95%（99/127）］（P<0.05）。见表 2。

3. 不同 CD4 水平 HIV 感染者乙肝疫苗免疫持久性：乙肝疫苗全程接种后 6 个月、1 年和 3 年时，CD4<350 个/μl 者抗-HBs GMC、阳性率和强阳性率均不同程度低于 CD4≥350 个/μl 者。全程接种后 6 个月时，CD4<350 个/μl 者抗-HBs 阳性率明显低于 CD4≥350 个/μl 者（56.67% 比 78.57%）（P<0.05）；全程接种后 1 年时，CD4<350 个/μl 者抗-HBs GMC 和阳性率均明显低于 CD4≥350 个/μl 者（68.56 mIU/ml 比 88.34 mIU/ml，48.39% 比 70.41%）（P<0.05）；全程接种后 3 年时，CD4<350 个/μl 者抗-HBs GMC 明显低于 CD4≥350 个/μl 者（27.55 mIU/ml 比 45.81 mIU/ml）（P<0.05）。见表 2。

4. 不同 CD4 水平的 HIV 感染者抗-HBs GMC 和（强）阳性率变化趋势：不同 CD4 水平的 HIV 感染者乙肝疫苗接种后长期效果分析显示，CD4<350 个/μl 和 CD4≥350 个/μl 的 HIV 感染者接种乙肝疫苗后抗-HBs GMC 与（强）阳性率均呈先上升后下降趋势。抗-HBs GMC、阳性率和强阳性率在全程接种后 1 个月时均达到峰值，随后抗-HBs GMC 在全程接种后 1 个月到半年及 1 年内均快速下降，且 CD4<350 个/μl 者抗-HBs GMC 与（强）阳性率持续低于 CD4≥350 个/μl 者。在接下来随访的两年内，抗-HBs GMC、（强）阳性率下降平缓，且 CD4<350 个/μl 者仍然持续低于 CD4≥350 个/μl 者（图 1，2），即 CD4≥350 个/μl 的 HIV 感染者乙肝疫苗免疫持久性优于 CD4<350 个/μl 者。

5. CD4 水平对乙肝疫苗免疫应答影响因素的 logistic 回归分析：将 HIV 感染者接种乙肝疫苗后

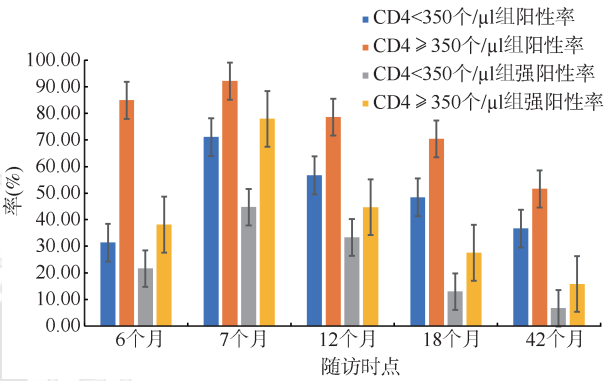


图 1　不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平的 HIV 感染者各个随访时点的抗-HBs（强）阳性率

表 2　不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平的 HIV 感染者乙肝疫苗接种免疫效果比较

研究内容	随访时点	CD4（个/μl）		t/χ^2 值	P 值
		<350	≥350		
免疫效果	首针接种后 6 个月（第三针接种前）（n=163）				
	抗-HBs GMC（95%CI）（mIU/ml）	99.89（8.17~207.90）	151.70（101.40~202.00）	−4.04[a]	<0.001
	抗-HBs 阳性率（%）	19/37（31.35）	107/126（84.92）	18.37	<0.001
	抗-HBs 强阳性率（%）	8/37（21.62）	48/126（38.10）	3.44	0.064
	全程接种后 1 个月（n=165）				
	抗-HBs GMC（95%CI）（mIU/ml）	442.50（185.30~699.80）	583.90（440.60~727.20）	−3.15[a]	0.003
	抗-HBs 阳性率（%）	27/38（71.05）	117/127（92.13）	11.69	0.001
	抗-HBs 强阳性率（%）	17/38（44.74）	99/127（77.95）	15.46	<0.001
免疫持久性	全程接种后 6 个月（n=142）				
	抗-HBs GMC（95%CI）（mIU/ml）	195.00（10.81~379.20）	300.10（163.40~436.90）	−1.78[a]	0.078
	抗-HBs 阳性率（%）	17/30（56.67）	88/112（78.57）	5.89	0.015
	抗-HBs 强阳性率（%）	10/30（33.33）	50/112（44.64）	1.24	0.265
	全程接种后 1 年（n=129）				
	抗-HBs GMC（95%CI）（mIU/ml）	68.56（16.44~120.70）	88.34（61.25~115.40）	−2.03[a]	0.049
	抗-HBs 阳性率（%）	15/31（48.39）	69/98（70.41）	5.03	0.025
	抗-HBs 强阳性率（%）	4/31（12.90）	27/98（27.55）	2.77	0.096
	全程接种后 3 年（n=125）				
	抗-HBs GMC（95%CI）（mIU/ml）	27.55（8.91~46.18）	45.81（30.04~61.57）	−2.72[a]	0.007
	抗-HBs 阳性率（%）	11/30（36.67）	49/95（51.58）	2.03	0.154
	抗-HBs 强阳性率（%）	2/30（6.67）	15/95（15.79）	1.61	0.204

注：[a] t 检验

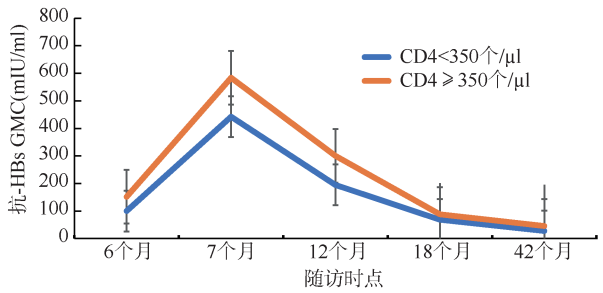


图2　不同CD4⁺T淋巴细胞水平的HIV感染者各个随访时点的抗-HBs几何平均浓度

抗-HBs阳性及强阳性(抗-HBs≥100 mIU/ml)作为因变量,单因素分析有意义的变量及文献报道的相关变量,纳入非条件logistic回归模型,控制混杂因素后,结果显示:CD4<350个/μl的HIV感染者乙肝疫苗抗-HBs阳性的概率是CD4≥350个/μl者的0.14倍(95%*CI*:0.03~0.62),CD4水平较低是乙肝疫苗免疫无应答的危险因素(表3)。全程接种后6个月、1年和3年抗-HBs阳性影响因素logistic回归分析显示,抗-HBs阳性与CD4水平无关,而与全程接种后1个月时的抗-HBs≥100 mIU/ml有关[*OR*值(95%*CI*)分别为:3.69(1.27~10.72)、14.03(4.33~45.43)和9.21(2.64~32.13)]。

讨　论

HIV感染者易合并HBV感染,感染后危害严重。研究表明,90%~95%健康人接种乙肝疫苗后可产生保护性抗体(抗-HBs≥10 mIU/ml)[11]。然而,对于免疫功能缺陷的HIV感染者,优化乙肝疫苗免疫方案后其效果依然不佳,且抗体易于消减[12-14]。CD4作为乙肝疫苗体液免疫的重要环节,而CD4水平下降又是HIV感染的人群特征,HIV感染者CD4水平可能直接决定乙肝免疫效果及持久性。探讨HIV感染者不同CD4水平下乙肝疫苗免疫效果和免疫持久性,对优化HIV感染者乙肝疫苗免疫策略以预防该人群感染HBV及达到我国消除乙肝的目标至关重要。

乙肝疫苗接种后,HBsAg诱导机体产生抗-HBs必须经抗原提呈形成主要组织相容性复合体(抗原肽-MHC)、辅助性T淋巴细胞识别及B淋巴细胞激活与分化3个基本环节[15],首先被抗原提呈细胞吞噬和处理,并附着到抗原提呈细胞的表面,抗原提呈细胞向CD4呈递抗原,并由CD4释放细胞因子,B细胞成熟为浆细胞,产生中和抗体[16],CD4的减少会引起相关细胞因子分泌减少,进而影响B细胞

表3　不同CD4⁺T淋巴细胞水平的HIV感染者对乙肝疫苗免疫应答及持久性影响因素logistic回归分析

研究内容	随访时点	抗-HBs阳性		抗-HBs强阳性	
		*OR*值(95%*CI*)	a*OR*值(95%*CI*)[a]	*OR*值(95%*CI*)	a*OR*值(95%*CI*)[a]
免疫应答	首针接种后6个月(第三针接种前)(*n*=163)				
	CD4(个/μl)				
	≥350	1.00	1.00	1.00	1.00
	<350	0.19(0.08~0.42)	0.17(0.06~0.50)	0.46(0.16~1.31)	0.45(0.19~1.06)
	全程接种后1个月(*n*=165)				
	CD4(个/μl)				
	≥350	1.00	1.00	1.00	1.00
	<350	0.21(0.08~0.54)	0.14(0.03~0.62)	0.23(0.11~0.49)	0.14(0.05~0.39)
免疫持久性	全程接种后6个月(*n*=142)				
	CD4(个/μl)				
	≥350	1.00	1.00	1.00	1.00
	<350	0.36(0.15~0.84)	0.33(0.10~1.09)	0.62(0.27~1.44)	0.31(0.10~0.92)
	全程接种后1年(*n*=129)				
	CD4(个/μl)				
	≥350	1.00	1.00	1.00	1.00
	<350	0.39(0.17~0.90)	0.43(0.15~1.22)	0.39(0.13~1.22)	0.45(0.12~1.74)
	全程接种后3年(*n*=125)				
	CD4(个/μl)				
	≥350	1.00	1.00	1.00	1.00
	<350	0.54(0.23~1.27)	0.66(0.22~2.00)	0.38(0.08~1.77)	0.57(0.08~4.14)

注:[a]调整变量:年龄、性别、BMI、婚姻状况、民族、户籍、文化程度、职业、抗-HBc、乙肝疫苗接种史、HIV抗病毒治疗和乙肝疫苗接种剂量

活化、增殖、分化为浆细胞，使其合成和分泌的抗体减少，最终影响乙肝疫苗的免疫效果[15]。

本研究发现，CD4<350个/μl者乙肝疫苗接种后抗-HBs阳性率（71.05%）明显低于CD4≥350个/μl者（92.13%），CD4<350个/μl者抗-HBs阳性的概率是CD4≥350个/μl者的0.14倍，CD4水平较低是乙肝疫苗免疫无应答的危险因素。现有关CD4对免疫效果的影响研究结果不一，且多为回顾性研究。Kim等[6]和Catherine及Piroth[7]进行的文献综述表明，不论按200、350个/μl，还是500个/μl分组，多数研究显示CD4水平高者乙肝疫苗应答率高明显高于CD4水平低者，CD4水平低的HIV感染者乙肝疫苗无应答风险高。相类似，Pollack等[17]对成年HIV感染者的回顾分析显示，乙肝疫苗应答者CD4水平明显高于无应答者（309与204个/μl），接种前CD4水平是乙肝疫苗免疫应答的唯一影响因素；一项美军HIV感染者队列也表明[18]，CD4每增加50个/μl，乙肝疫苗应答的概率增加8%。而Rech-Medeiros等[19]的回顾性研究显示，CD4≤350个/μl的HIV感染者乙肝疫苗应答率（81.00%）与CD4>350个/μl（79.50%）接近。尽管这些研究设计类型、疫苗接种方案和CD4分组标准等不尽相同，但绝大多数研究都表明CD4水平低者乙肝疫苗免疫效果不佳。综合美国关于预防和治疗HIV感染成年人和青少年机会性感染的指南建议[20]，本研究建议，应定期监测HIV感染者抗-HBs水平，特别关注CD4<350个/μl的HIV感染者，应积极进行艾滋病抗病毒治疗，当抗-HBs阴性时应尽早全程及加强接种乙肝疫苗。

接种乙肝疫苗后，健康人群抗-HBs可长期存在[21]，而HIV感染者抗-HBs短期内明显下降[12-14]，这可能与HIV感染者进行性免疫功能低下、CD4水平降低有关，CD4对HIV感染者乙肝疫苗免疫持久性影响如何值得关注，但相关研究较少。本研究显示，抗-HBs GMC、阳性率在全程接种后1个月时均达到峰值，随后均下降，且CD4<350个/μl者持续低于CD4≥350个/μl者，即CD4<350个/μl者乙肝疫苗免疫持久性较差。Lara等[22]研究显示，70.7%的应答者保护性抗体水平（抗-HBs≥10 mIU/ml）平均可维持11.3年，且接种前CD4水平（*OR*=1.001，95%*CI*：1.000~1.001）和疫苗接种后抗-HBs>100 mIU/ml（*OR*=2.28）与乙肝疫苗免疫持久性有关，但该研究中CD4水平的*OR*值接近1，CD4水平与乙肝疫苗免疫持久性关系有待进一步探讨；Lao-Araya等[23]对HIV感染儿童进行了乙肝疫苗再次免疫接种后3年持久性分析，logistic回归分析显示，CD4≥500个/μl（*OR*=6.63）和再次免疫后抗-HBs≥100 mIU/ml（*OR*=144.95）3年持久性较好。一般而言，乙肝疫苗免疫持久性与其免疫应答水平息息相关[24]，本研究发现乙肝疫苗全程接种后6个月、1年和3年免疫持久性与全程接种后1个月时的抗-HBs≥100 mIU/ml有关（*OR*值范围3.69~14.03），但未发现与CD4水平有关，这可能与随访时样本量减少有关，也可能是CD4与其他因素综合影响了乙肝疫苗免疫应答水平，进而影响免疫持久性。因此，对于CD4水平较低的HIV感染者，应积极进行艾滋病抗病毒治疗，着力优化免疫接种方案，及早接种乙肝疫苗，最大限度提高乙肝疫苗免疫应答水平，维持乙肝疫苗免疫持久性，保护机体免于HBV感染。

本研究存在不足。一是CD4<350个/μl组样本量相对较小，以方便抽样选取当地CDC管理的HIV感染者，研究对象CD4水平与当地HIV感染者CD4水平、CD4<350个/μl的比例接近；且有关抗-HBs阳性和强阳性与CD4水平关系的结果较为稳定，单因素和多因素分析结果均显示CD4<350个/μl是无应答和无弱应答的危险因素，能较好地反映CD4对乙肝疫苗应答的影响；但CD4<350个/μl组样本量确实较少，影响研究把握度，部分HIV感染者在全程接种后1年和3年时失访，样本量进一步减少，这可能会影响研究结论，有待扩大样本量进行深入研究。二是尽管不同CD4水平的抗-HBc一致，本研究未排除抗-HBc阳性者，可能对乙肝疫苗免疫效果有影响。

综上所述，CD4<350个/μl的HIV感染者乙肝疫苗无应答风险高，免疫持久性较差，应定期监测HIV感染者抗-HBs水平，并特别关注CD4<350个/μl者，抗-HBs阴性时应尽早全程及加强接种乙肝疫苗。对于抗-HBs阴性者应尽早全程及加强接种乙肝疫苗，最大限度降低该人群易感性，保护其免于HBV感染，尽早实现WHO的2030年消除病毒性肝炎的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Consolidated HIV strategic information guidelines[EB/OL]. (2020-04-22). https://www.who.int/publications/i/item/9789240000735.

[2] Rajbhandari R, Jun T, Khalili H, et al. HBV/HIV coinfection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV[J]. J Viral Hepat, 2016, 23(10): 820-829. DOI:10.1111/jvh.12555.

[3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019.12.007.
Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1007-3418.2019.12.007.

[4] Lee JH, Hong S, Im JH, et al. Systematic review and Meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients[J]. Vaccine, 2020, 38(24):3995-4000. DOI:10.1016/j.vaccine. 2020.04.022.

[5] Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, et al. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a Meta-analysis? [J]. Int J STD AIDS, 2013, 24(2): 117-122. DOI:10.1177/0956462412472309.

[6] Kim HN, Harrington RD, Crane HM, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations[J]. Int J STD AIDS, 2009, 20(9): 595-600. DOI: 10.1258/ijsa. 2009. 009126.

[7] Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people:A review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(6): 1304-1313. DOI: 10.1080/21645515.2016. 1277844.

[8] 本书编写组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2012.
Compilation Group of This Book. National free AIDS treatment manual[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.

[9] 杨志清, 郝海昀, 史晓红, 等. HBsAg阳性母亲HBV感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 805-809. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2018.06.021.
Yang ZQ, Hao HY, Shi XH, et al. Relationship between the HBsAg-positive infection status of mothers and the non/low-response to hepatitis B vaccine of their infants[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(6):805-809. DOI:10.3760/cma. j.issn.0254-6450.2018.06.021.

[10] 张丽, 颜丙玉, 吕静静, 等. 乙型肝炎疫苗初次免疫成年无应答者再次免疫后4年抗体持久性观察[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(6):497-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.06.005.
Zhang L, Yan BY, Lyu JJ, et al. Anti-HBs persistence after revaccination with three doses of hepatitis B vaccine among non-responsive adults:a 4-year of follow-up study [J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(6):497-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.06.005.

[11] Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis [J]. N Engl J Med, 1997, 336(3): 196-204. DOI: 10.1056/nejm199701163360307.

[12] Launay O, Rosenberg AR, Rey D, et al. Long-term immune response to hepatitis B virus vaccination regimens in adults with Human Immunodeficiency Virus 1:secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(5):603-610. DOI:10.1001/jamainternmed. 2016.0741.

[13] Rey D, Piroth L, Wendling MJ, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(11):1283-1291. DOI:10.1016/s1473-3099(15)00220-0.

[14] Kernéis S, Launay O, Turbelin C, et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(8):1130-1139. DOI:10.1093/cid/cit937.

[15] 庄贵华, 颜虹, 王学良. 乙型肝炎疫苗接种无应答原因与机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(2): 157-160. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2006.02.026.
Zhuang GH, Yan H, Wang XL. Risk factors of and mechanism for non-responsiveness to hepatitis B vaccination[J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(2): 157-160. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2006.02.026.

[16] Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, et al. Hepatitis B vaccine and immunoglobulin:key concepts[J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(2): 165-171. DOI: 10.14218/jcth. 2018. 00037.

[17] Pollack TM, Trang LTT, Ngo L, et al. Response to hepatitis B vaccination among HIV-infected adults in Vietnam[J]. J Virus Erad, 2016, 2(2): 102-106. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30471-4.

[18] Landrum ML, Huppler HK, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U. S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count[J]. Vaccine, 2009, 27(34): 4731-4738. DOI:10.1016/j.vaccine.2009.04.016.

[19] Rech-Medeiros AF, Marcon PDS, Tovo CDV, et al. Evaluation of response to hepatitis B virus vaccine in adults with human immunodeficiency virus[J]. Ann Hepatol, 2019, 18(5):725-729. DOI:10.1016/j.aohep.2019. 03.012.

[20] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4):1-207.

[21] 张丽, 颜丙玉, 吕静静, 等. 成人乙型肝炎疫苗接种后12年免疫记忆持久性及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(5):497-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624. 2019.05.012.
Zhang L, Yan BY, Lyu JJ, et al. Persistence of immune memory and its related factors at 12 years after hepatitis B vaccination among adults[J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(5):497-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019. 05.012.

[22] Lara AN, Sartori AM, Fonseca MO, et al. Long-term protection after hepatitis B vaccination in people living with HIV[J]. Vaccine, 2017, 35(33): 4155-4161. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.040.

[23] Lao-Araya M, Puthanakit T, Aurpibul L, et al. Prevalence of protective level of hepatitis B antibody 3 years after revaccination in HIV-infected children on antiretroviral therapy[J]. Vaccine, 2011, 29(23): 3977-3981. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.03.077.

[24] Farooq PD, Sherman KE. Hepatitis B vaccination and waning hepatitis B immunity in persons living with HIV [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2019, 16(5): 395-403. DOI: 10.1007/s11904-019-00461-6.